

Miejscowe leczenie przedinwazyjnego raka przewodowego piersi nie powinno być takie samo jak wczesnego raka inwazyjnego

Janusz Piekarski

Metody leczenia chirurgicznego stosowane do miejscowego leczenia chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi nie różnią od metod stosowanych do leczenia chorych na wczesnego raka inwazyjnego. W obu przypadkach wykonywane są szerokie wycięcia guza (uzupełnione radioterapią) lub mastektomie. Odsetek chorych na DCIS i chorych na wczesnego raka naciekającego piersi, u których stosowana jest najbardziej agresywna metoda leczenia miejscowego, są do siebie zbliżone. U blisko 30% chorych wykonuje się amputację piersi. Warto jednak zadać pytanie: czy tak być powinno?

Celem leczenia chorych na DCIS jest zapobiegnięcie wystąpieniu raka inwazyjnego lub wykrycie komponentu inwazyjnego w obrębie DCIS. Jednakże DCIS sam w sobie nie jest chorobą śmiertelną i w związku z tym bezpośrednio nie zagraża życiu chorych. DCIS może być prekursorem raka naciekającego, ale do progresji dochodzi tylko u 20–30% nieleczonych chorych. Jednocześnie DCIS jest bardzo heterogennym rozpoznaniem. Część raków przewodowych *in situ*, o najniższym stopniu złośliwości, zachowuje się tak jak atypia. W tych przypadkach ryzyko progresji do raka naciekającego jest zbliżone do ryzyka, jakim obciążone są chore z atypią, i jest niewiele wyższe niż ryzyko rozwoju raka piersi, jakim jest obciążona przeciętna przedstawicielka tzw. populacji ogólnej w wieku 65 lat.

Argumentuje się wręcz, że przypadki DCIS o najniższym stopniu złośliwości nie są w rzeczywistości rakami, natomiast nazwa „rak” przypisana do tych przypadków wywołuje nieproporcjonalny do zagrożenia strach u chorych, a u lekarzy jest źródłem przesadnych decyzji terapeutycznych. Aby to zmienić, przede wszystkim należy zmienić nazewnictwo. Do zmian obciążonych bardzo niskim ryzykiem progresji do raka naciekającego właściwe byłoby stosowanie nazwy: zmiana łagodna pochodzenia nabłonkowego (IDLE — *indolent lesion of epithelial origin*). Podsumowując, miejscowe leczenie przedinwazyjnego raka przewodowego piersi u większości chorych nie powinno być takie samo jak wczesnego raka inwazyjnego. Powinno się leczyć agresywnie tylko te chore na DCIS, które tego wymagają.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 72–75

Słowa kluczowe: rak wewnątrzprzewodowy, rak *in situ*, leczenie, zmiana łagodna pochodzenia nabłonkowego (IDLE)

Gdy zadajemy sobie pytanie „Czy miejscowe leczenie przedinwazyjnego raka przewodowego piersi powinno być takie samo jak wczesnego raka inwazyjnego?”, to odpowiedź, która nasuwa się pierwsza, jest oczywiście „NIE”. Dlaczego to takie oczywiste? Wystarczy zajrzeć do jakichkolwiek zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dotyczą-

cych raka piersi. W każdym z tych zaleceń zasady leczenia chorych na raka przewodowego przedinwazyjnego piersi są przedstawione oddzielnie od zasad leczenia chorych na raka przewodowego inwazyjnego. Przykłady można mnożyć: polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii [1] i zalecenia Konsultanta Krajo-

Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł w wersji pierwotnej:

Piekarski J. The topical treatment of DCIS should be different than that of early-stage invasive cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 71–73.

Należy cytować wersję pierwotną.

wego w dziedzinie chirurgii onkologicznej, amerykańskie zalecenia National Comprehensive Cancer Network [2] i zalecenia MD Anderson Cancer Center [3] czy niemieckie zalecenia Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [4]. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii wskazują, aby do wyboru sposobu zastosować wskaźnik prognostyczny Van Nuys (VNPI), w którym uwzględnia się wielkość guza, margines wycięcia raka, stopień złośliwości histologicznej oraz wiek chorej [1]. Autorzy zaleceń amerykańskich i niemieckich nie sugerują wykorzystywania wskaźnika VNPI, choć decyzje terapeutyczne również uzależniają od wielkości guza nowotworowego i szerokości marginesów wycięcia.

Jednakże jeżeli weźmie się pod uwagę metody leczenia chirurgicznego stosowane do miejscowego leczenia chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi, okaże się, że nie różnią się one od metod stosowanych do leczenia chorych na raka wczesnego inwazyjnego. Metody leczenia miejscowego w obu nowotworach to wycięcie guza z uzupełniającą radioterapią (wyjątkowo bez uzupełniającej radioterapii) lub mastektomia. Co ciekawe, agresywne metody leczenia miejscowego są stosowane z równie dużą częstością wśród chorych na DCIS, co wśród chorych na wczesnego raka naciekającego piersi. Bardzo ciekawe opracowanie na ten temat opublikowano we wrześniu 2015 roku w *Journal of the National Cancer Institute* [5]. Worni i wsp. podsumowali zapisy z bazy SEER z lat 1991–2010 dotyczące leczenia chorych z DCIS. Autorzy zidentyfikowali łącznie 121 080 chorych na DCIS. Wśród nich amputację piersi wykonano u 23,8% chorych, obustronną amputację piersi wykonano u 4,5% chorych, szerokie wycięcie guza uzupełnione radioterapią wykonano u 43,0% chorych, a samo szerokie wycięcie guza wykonano u 26,5% chorych. Nie poddano leczeniu chirurgicznemu 2,3% chorych. Te uśrednione dane nie odzwierciedlają jednak zmian w sposobie leczenia, jakie miały miejsce w czasie analizowanych dwudziestu lat. Bliższa analiza wykazała, że w ciągu dwóch dekad prawie dwukrotnie wzrósł odsetek chorych poddanych szerokiemu wycięciu guza i uzupełniającej radioterapii, z 24,2% do 46,8%. Odsetek chorych poddanych jednostronnej amputacji piersi zmalał ponad dwukrotnie, z 44,9% do 19,3%. Co najciekawsze, odsetek chorych poddanych obustronnej amputacji piersi z powodu nienaciekającego raka przewodowego piersi wzrósł z 0% do 8,5%. Przytoczone wyniki można podsumować jednym zdaniem. Współcześnie chorych na DCIS leczy się bardzo agresywnie; u blisko 30% chorych wykonuje się amputację piersi (jednostronną lub obustronną), a u blisko 50% chorych po szerokim wycięciu nowotworu stosuje się uzupełniającą radioterapię [5]. W związku z tym można zaryzykować twierdzenie, że leczenie miejscowe chorych na DCIS jest w rzeczywistości takie samo jak leczenie chorych na wczesnego raka naciekającego piersi.

W tym miejscu warto zadać pytanie: czy tak być powinno? Aby odpowiedzieć na to pytanie, trzeba najpierw odpo-

wiedzieć na pytanie o cel leczenia chorych na wczesnego inwazyjnego raka naciekającego i na pytanie o cel leczenia chorych na DCIS.

Cel leczenia chorych na inwazyjnego raka piersi jest oczywisty. Rak naciekający piersi to choroba śmiertelna. W Unii Europejskiej w 2012 roku zmarło z jej powodu 915 tysięcy kobiet [6]. Leczenie chorych na raka naciekającego piersi ma na celu uchronienie ich przed śmiercią spowodowaną tym nowotworem lub wydłużenie ich życia. W związku z tym stosowanie agresywnych metod leczenia jest ze wszelkich miar uzasadnione. Dlatego nie dziwi zestawienie metod leczenia chorych na wczesnego raka piersi, zastosowane u 15 369 chorych leczonych w 13 europejskich ośrodkach *Breast Unit*. U ponad 25% chorych z tej grupy wykonano mastektomię [7]. Jest to postępowanie uzasadnione. To, co może jednak dziwić to fakt, iż odsetek ten jest mniejszy od odsetka chorych poddanych mastektomii z powodu DCIS w USA [5].

Jaki jest cel leczenia chorych na DCIS? Celem jest zapobiegnięcie wystąpieniu raka inwazyjnego lub wykrycie komponentu inwazyjnego w obrębie DCIS [2]. DCIS sam w sobie nie jest chorobą śmiertelną i w związku z tym nie zagraża życiu chorych. Zapobieganie wystąpieniu raka inwazyjnego lub dogłębna diagnostyka to oczywiście ważne cele, ale czy uzasadniają one wykonywanie mastektomii u 30% chorych, w tym u blisko 10% obustronnej [5, 8]? Śmiertelność chorych leczonych z powodu DCIS, spowodowana tym nowotworem, to 3,3% po upływie 20 lat [9]. Co ciekawe, wyniki leczenia nie różnią się istotnie statystycznie w zależności od zastosowanej metody leczenia. Można uznać, że wyniki leczenia chorych na DCIS są bardzo dobre. Ale dlaczego wyniki leczenia chorych na DCIS miałyby być złe, jeżeli choroba sama w sobie nie zagraża życiu? To, co zagraża życiu chorych, to ewentualne błędy diagnostyczne (nierozpoznanie inwazji i w konsekwencji niepodjęcie właściwego leczenia) lub nawroty choroby pod postacią raka inwazyjnego. Rak przewodowy nienaciekający jest uznawany za prekursora raka naciekającego, ale do progresji do raka naciekającego piersi dochodzi tylko u 20–30% nieleczonych chorych na DCIS [5]. Jak to się przekłada na liczby? Jak podają Worni i wsp. [5], w USA rocznie rozpoznaje się około 50–60 tysięcy nowych przypadków DCIS. Do progresji do raka naciekającego doszłoby bez leczenia w około 15 tysiącach przypadków. Oznacza to, że u nawet 45 tysięcy chorych rocznie podejmowane jest agresywne i często okaleczające leczenie z powodu choroby niezagrażającej życiu.

Oczywiście ryzyko progresji istnieje i można argumentować, że należy wdrożyć skuteczne postępowanie po to, aby się ono nie zmaterializowało. W tym miejscu nasuwa się jednak pytanie: czy wszystkich chorych o podobnie podwyższonym ryzyku progresji do raka naciekającego traktujemy tak samo? Czy stosujemy równie agresywne metody leczenia? Na pierwszy plan wysuwają się chore obarczone

mutacjami genów *BRCA1* i *BRCA2*, u których ryzyko zachorowania na raka piersi przekraczać może nawet 80%. Okazuje się, że profilaktyczną mastektomię obustronną wykonuje się jedynie u około 20% chorych [10]. Jak to porównać do chorych na DCIS, gdzie ryzyko rozwoju raka naciekającego wynosi około 20–30%, obustronną mastektomię wykonuje się u 10% chorych, a jednostronną u 20% chorych? Z kolei u chorych, u których rozpoznano w piersi atypową hiperplazję, a ryzyko rozwoju raka piersi w ciągu 30 lat osiąga 35% [11], zalecamy obserwację! Nie można się oprzeć wrażeniu, że mamy do czynienia z niekonsekwencją i nierównym traktowaniem chorych, obarczonych podwyższonym ryzykiem zachorowania na naciekającego raka piersi.

Pytanie o to, czy nie leczymy chorych z DCIS zbyt agresywnie, jest współcześnie zadawane coraz częściej. Jest ono przedmiotem publikacji drukowanych w najlepszych czasopismach medycznych, takich jak *New England Journal of Medicine* [12], *Lancet Oncology* [13] czy *Journal of the National Cancer Institute* [14]. Autorzy zajmujący się tym tematem wskazują, że paradoksalnie problemem może być skuteczność, czy raczej nadmierna skuteczność badań przesiewowych stosowanych do wykrywania raka piersi. Prowadzenie badań przesiewowych opiera się na kilku założeniach. Pierwszym i podstawowym założeniem jest to, że progresja nowotworu złośliwego to proces uporządkowany i stopniowy. Drugie założenie zakłada, że dzięki badaniu przesiewowemu wykrywane są zmiany na wczesnym etapie rozwoju nowotworu. Trzecie założenie zakłada, że skuteczne leczenie wczesnych zmian prowadzi do znacznego spadku umieralności [13]. Te założenia znalazły potwierdzenie w praktyce klinicznej w przypadku raka szyjki macicy i raka jelita grubego. Wczesne wykrywanie zmian przednowotworowych doprowadziło do zmniejszenia zachorowalności na raka tych narządów, i — co za tym idzie — do zmniejszenia umieralności. W przypadku raka piersi wpływ badań przesiewowych na umieralność jest znacząco mniejszy od oczekiwanego. Co więcej, bardzo istotny wzrost liczby wykrytych przypadków wczesnych (raków nienaciekających przewodowych i wczesnych naciekających) nie przełożył się na spadek liczby wykrytych raków zaawansowanych regionalnie lub raków w stadium uogólnionym [15]. Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że prowadzone przez nas badania przesiewowe są zbyt czułe i dzięki nim wykrywamy bardzo wiele zmian wczesnych, które nie zagraziłyby życiu chorych, u których zostały wykryte. Wykryte zmiany są poddawane agresywnemu i skutecznemu leczeniu, powodującemu jednak znaczne obciążenie dla zdrowia leczonych chorych.

Takie podejście diagnostyczno-terapeutyczne może być źródłem satysfakcji. Osiągamy duże sukcesy. Odsetkowo rzecz ujmując, śmiertelność z powodu raka piersi spada. Ale musimy mieć świadomość, że zmniejszenie śmiertelności nie musi być spowodowane zmniejszeniem liczby zgonów;

może być spowodowane zwiększeniem liczby wykrytych zmian wczesnych, niezagrażających życiu chorych. To tak jak w starym dowcipie o sprzedawcy garniturów, który postanowił zwiększyć przecenę w związku z wyprzedażą. Garnitur przed przeceną kosztował 100 złotych, a po przecenie 80 złotych. Gdy zwiększono przecenę, nie zmieniono ceny ostatecznej (utrzymano cenę 80 złotych), ale na metce zwiększono cenę wyjściową (do 120 złotych). Nasuwa się pytanie, czy nasze sukcesy w leczeniu chorych na raka piersi nie mają właśnie takiego charakteru?

Wszystko wskazuje na to, że DCIS jest bardzo heterogennym rozpoznaniem. Część raków przewodowych *in situ*, o najniższym stopniu złośliwości, zachowuje się tak jak atypia. W tych przypadkach ryzyko progresji do raka naciekającego jest zbliżone do ryzyka, jakim obciążone są chore z atypią i jest niewiele wyższe niż ryzyko rozwoju raka piersi, jakim jest obciążona przeciętna przedstawicielka tzw. populacji ogólnej w wieku 65 lat [13]. Autorzy wręcz uznają, że przypadki DCIS o najniższym stopniu złośliwości nie są w rzeczywistości rakami, a nazwa „RAK” przypisana do tych przypadków wywołuje u chorych strach nieproporcjonalny do zagrożenia i jest u lekarzy źródłem przesadnych decyzji terapeutycznych [12, 13]. U takich chorych bardzo często zamiast agresywnego leczenia onkologicznego wystarczyłoby prowadzenie aktywnego fizycznie trybu życia, redukcja BMI do maksymalnie 25 oraz wdrożenie leczenia hormonalnego nakierowanego na obniżenie ryzyka rozwoju raka naciekającego piersi (*NEJM* [12]). Skuteczność tamoksifenu w zapobieganiu rozwojowi raka jest odsetkowo taka sama jak skuteczność radioterapii w zapobieganiu nawrotom DCIS po szerokim wycięciu nowotworu. Z pewnością nie ma potrzeby wykonywania u takich chorych obustronnych lub jednostronnych mastektomii, które są udziałem 30% chorych na DCIS.

Podsumowując: poprawa skuteczności diagnostyki obrazowej zaowocowała wzrostem liczby chorych na DCIS; przy braku leczenia tylko u ¼ chorych z rozpoznaniem DCIS dojdzie do progresji do raka inwazyjnego; leczenie jest skuteczne, ale jednocześnie jest bardzo agresywne, prawdopodobnie w większości przypadków — nadmiernie agresywne.

Aby to zmienić, przede wszystkim należy zmienić nazywnictwo [13]. Etykieta „RAK” powoduje spustoszenie, a w wielu przypadkach nie jest ona klinicznie uzasadniona. Dla zmian obarczonych bardzo niskim ryzykiem progresji do raka naciekającego właściwe byłoby stosowanie nazwy *IDLE (indolent lesion of epithelial origin)* [13].

Czy miejscowe leczenie przedinwazyjnego raka przewodowego piersi powinno być takie samo jak leczenie wczesnego raka inwazyjnego? W większości przypadków: „NIE”. Leczymy agresywnie tylko te chore na DCIS, które tego wymagają.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi

ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź

e-mail: januszpiekar@poczta.onet.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 5 lipca 2016

Na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, Warszawa, 8–9 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. Gdańsk: Via Medica; 2013, s. 213–263.
2. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN guidelines: breast cancer*, Version 1.2016 (www.nccn.org).
3. MD Anderson Cancer Center. *Cancer treatment algorithms: breast cancer — noninvasive*, version 3/31/2015. www.mdanderson.org.
4. *Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer*. Vs 1.2016, <https://issuu.com/agomamma>.
5. Worni M, Akushevich I, Greenup R i wsp. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv263.
6. Schuz J, Espina C, Villain R i wsp. European Code against Cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 Suppl 1: S1–10.
7. Garcia-Etienne CA, Tomatis M, Heil J i wsp. Mastectomy trends for early-stage breast cancer: a report from the EUSOMA multi-institutional European database. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1947–1956.
8. Rutter CE, Park HS, Killelea BK i wsp. Growing use of mastectomy for ductal carcinoma in-situ of the breast among young women in the United States. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2378–2386.
9. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V i wsp. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015; 1: 888–896.
10. Friebe TM, Domchek SM, Neuhausen SL i wsp. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 875–882.
11. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK i wsp. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671–2677.
12. Merrill AL, Esserman L, Morrow M. Clinical decisions. Ductal carcinoma in situ. *N Engl J Med* 2016; 374: 390–392.
13. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B i wsp. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol* 2014; 15: e234–242.
14. Morrow M, Katz SJ. Addressing overtreatment in DCIS: what should physicians do now? *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv290.
15. Ozanne EM, Shieh Y, Barnes J i wsp. Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 165–173.
16. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL i wsp. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen vs Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741.